

PCT/JP03/07357

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

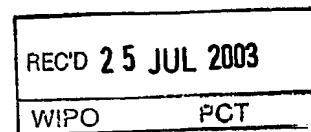
10.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 6月10日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-168442
[ST. 10/C]: [JP2002-168442]



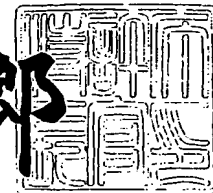
出 願 人
Applicant(s): 宇部興産株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3054689

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP020601

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D309/00
C07D309/12

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 西野 繁栄

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 弘津 健二

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 島 秀好

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 鈴木 忍

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】	明細書	1
【物件名】	要約書	1
【プルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

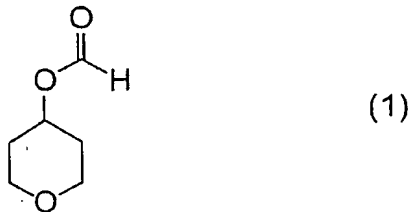
【発明の名称】 テトラヒドロピラン-4-オール
の製法及びその中間体並びにその製法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(A) 3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド誘導体及びギ酸を反応させて、
式(1)

【化1】



で示されるテトラヒドロピラン-4-ホルメートとする環化反応工程、

(B) 次いで、テトラヒドロピラン-4-ホルメートを加溶媒分解して式(2)

【化2】



で示されるテトラヒドロピラン-4-オールとする加溶媒分解工程、

を含んでなることを特徴とする、テトラヒドロピラン-4-オールの製法及びその
中間体並びにその製法。

【請求項2】

ホルムアルデヒド誘導体が、ホルマリン、パラホルムアルデヒド又はトリオキ
サンである請求項1記載のテトラヒドロピラン-4-オールの製法及びその中間体
並びにその製法。

【請求項3】

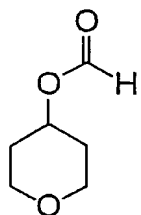
加溶媒分解を、酸の存在下、水、アルコール、又は水とアルコールの混合溶媒
中で行う請求項1記載のテトラヒドロピラン-4-オールの製法及びその中間体並

びにその製法。

【請求項 4】

式 (1)

【化 3】



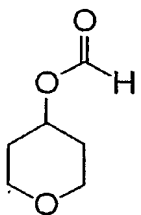
(1)

で示されるテトラヒドロピラニル-4-ホルメート。

【請求項 5】

3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド誘導体及びギ酸を反応させる、式 (1)

【化 4】



(1)

で示されるテトラヒドロピラニル-4-ホルメートの製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、テトラヒドロピラン-4-オールの新規な製法に関する。テトラヒドロピラン-4-オールは、医薬・農薬等の合成中間体や原料として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

従来、テトラヒドロピラン-4-オールの製法としては、多量の硫酸の存在下、3

-ブテン-1-オールとホルマリンとを反応させて、収率61% (3-ブテン-1-オール基準) でテトラヒドロピラン-4-オールを製造する方法が開示されている (Chem. Ber., 88, 1053 (1955))。しかしながら、この方法は、収率が低い上に、反応終了後の硫酸の後処理が繁雑となる等の問題があり、工業的な製法としては有利ではなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、繁雑な後処理を必要とせず、高収率でテトラヒドロピラン-4-オールを製造出来る、工業的に好適なテトラヒドロピラン-4-オールの製法を提供するものである。

【0004】

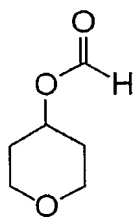
【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、

(A) 3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド化合物及びギ酸を反応させて、式(1)

【0005】

【化5】



(1)

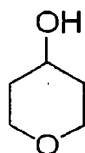
【0006】

で示されるテトラヒドロピラニル-4-ホルメートとする環化反応工程、

(B) 次いで、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートを加溶媒分解して式(2)

【0007】

【化6】



(2)

【0008】

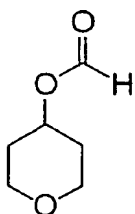
で示されるテトラヒドロピラン-4-オールとする加溶媒分解工程、
を含んでなることを特徴とする、テトラヒドロピラン-4-オールの製法及びその
中間体並びにその製法によって解決される。

【0009】

本発明の反応は、又、式 (1)

【0010】

【化7】



(1)

【0011】

で示されるテトラヒドロピラニル-4-ホルメートによっても解決される。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明は、

(A) 3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド化合物及びギ酸を反応させて、式
(1) で示されるで示されるテトラヒドロピラニル-4-ホルメートとする環化反
応工程、

(B) 次いで、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートを加溶媒分解して式 (2)
で示されるテトラヒドロピラン-4-オールとする加溶媒分解工程、
を含んでなる二つの工程によってテトラヒドロピラン-4-オールを反応生成物と
して得るものである。

【0013】

引き続き、前記の二つの工程を順次説明する。

(A) 環化反応工程

本発明の環化反応工程は、3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド化合物及びギ酸を反応させて、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートとする工程である。

【0014】

本発明の環化反応工程において使用する原料の3-ブテン-1-オールは、1,4-ブタンジオールの脱水反応（例えば、Bull.Chem.Soc.Jpn., 54, 1585(1981)）やブタジエンのモノエポキシ化反応とそれに続く還元反応（例えば、WO 9936379）によって容易に合成が可能な化合物である。

【0015】

本発明の環化反応工程において使用するホルムアルデヒド誘導体としては、ホルムアルデヒドの水溶液又はホルムアルデヒドの重合体等が挙げられるが、例えば、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、トリオキサンが好適に使用される。

【0016】

前記ホルムアルデヒド誘導体の使用量は、原料の3-ブテン-1-オール1molに対して、ホルムアルデヒド換算で、好ましくは1.0~5.0mol、更に好ましくは1.1~2.0molである。これらのホルムアルデヒド誘導体は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0017】

本発明の環化反応工程において使用するギ酸（又はその水溶液でも良い）の量は、原料の3-ブテン-1-オール1molに対して、好ましくは1~20mol、更に好ましくは2~10molである。

【0018】

本発明の環化反応工程は、ギ酸以外の溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用される溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等の有機酸エステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロ

ピルエーテル等のエーテル類が挙げられる。

【0019】

前記溶媒の使用量は、3-ブテン-1-オール1gに対して好ましくは0～50ml、更に好ましくは0～10mlである。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0020】

本発明の環化反応工程は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド誘導体及びギ酸を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは10～110℃、更に好ましくは50～100℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0021】

本発明の環化反応工程では、主な生成物としてテトラヒドロピラニル-4-ホルメートを含んだ溶液が得られるが、本発明においては、通常、該溶液をそのまま又は濃縮した後に次の工程を行う。しかし、場合によっては、生成したテトラヒドロピラニル-4-ホルメートを、例えば、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって一旦単離・精製した後に、次の工程を行っても良い。

【0022】

(B) 加溶媒分解工程

本発明の加溶媒分解工程は、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートを加溶媒分解してテトラヒドロピラン-4-オールとする工程である。

【0023】

本発明の加溶媒分解工程は、一般的にギ酸エステルを加溶媒分解出来る方法ならば特に限定されないが、酸の存在下、水、アルコール、又は水とアルコールの混合溶媒中で行うのが好ましい。

【0024】

前記酸としては、例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸類；硫酸、クロロ硫酸等の無機スルホン酸類；フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲ

ン化水素酸類；クロロ酢酸、ジクロロ酢酸等のハロゲン化カルボン酸類が挙げられるが、好ましくは有機スルホン酸類、無機スルホン酸類、更に好ましくは有機スルホン酸類が使用される。なお、これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0025】

前記酸の使用量は、テトラヒドロピラニル-4-ホルメート1gに対して、好ましくは0.1~200mg、更に好ましくは2~50mgである。

【0026】

前記アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、エチレングリコール、トリエチレングリコール等が挙げられるが、好ましくはメタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、更に好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールが使用される。なお、これらのアルコールは、単独又は二種以上を混合して使用しても良く、水を含んでいても構わない。

【0027】

前記アルコールの使用量は、テトラヒドロピラニル-4-ホルメート1molに対して、好ましくは1~100mol、更に好ましくは5~50molである。

【0028】

本発明の加溶媒分解工程は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、テトラヒドロピラニル-4-ホルメート、アルコール及び酸を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20~120℃、更に好ましくは30~70℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0029】

なお、最終生成物であるテトラヒドロピラン-4-オールは、例えば、加溶媒分解工程終了後、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【0030】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0031】**実施例 1 (テトラヒドロピラン-4-オール合成)**

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及びDean-Stark装置を備えた内容積2Lのガラス製フラスコに、98質量%ギ酸600mlを加えて80℃まで加熱した。その後、3-ブテン-1-オール300g(4.16mol)及びトリオキサン149.9g(1.66mol)を98質量%ギ酸600mlに溶解させたものを4.5時間かけてゆるやかに滴下し、窒素雰囲気下、同温度で8時間環化反応させた。

次いで、反応液を室温まで冷却後、メタンスルホン酸5.4g(56mmol)及びエタノール600mlを加えて常圧下で反応液を64℃まで加熱し、副生するギ酸エチルを留去しながら加水分解を行った。更に、この操作を3回繰り返した後、反応液を減圧蒸留(85~87℃、173Pa)し、無色液体として、純度99.2%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)のテトラヒドロピラン-4-オール347gを得た(3-ブテン-1-オール基準の単離収率:81.6%)。

【0032】**実施例 2 (テトラヒドロピラン-4-オール合成)**

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及びDean-Stark装置を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール27.0g(374mmol)、トリオキサン13.5g(150mmol)及び98質量%ギ酸133mlを加え、窒素雰囲気下、80℃で4時間環化反応させた。

次いで、減圧下にて反応液からギ酸を留去した後、メタンスルホン酸1g(10mmol)及びメタノール200mlを加えて常圧下で反応液を64℃まで加熱し、副生するギ酸メチルを留去しながら加水分解を行った。更に、この操作を繰り返した後、反応液をガスクロマトグラフィーにて分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラン-4-オールが30.2g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率:79%)。

【0033】

実施例 3 (テトラヒドロピラン-4-オール合成)

実施例 2 において、メタノールをエタノールに変えたこと以外は、実施例 2 と同様に反応を行った。その結果、テトラヒドロピラン-4-オールが 30.9g 生成していた (3-ブテン-1-オール基準の反応収率: 81%)。

【0034】**実施例 4 (テトラヒドロピラン-4-オール合成)**

実施例 2 において、メタノールをイソプロピルアルコールに変えたこと以外は、実施例 2 と同様に反応を行った。その結果、テトラヒドロピラン-4-オールが 32.1g 生成していた (3-ブテン-1-オール基準の反応収率: 84%)。

【0035】**実施例 5 (テトラヒドロピラン-4-オール合成)**

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び Dean-Stark 装置を備えた内容積 500ml のガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール 10.0g (139mmol)、トリオキサン 5.0g (56mmol) 及び 98 質量% ギ酸 40ml を加え、窒素雰囲気下、80℃ で 4 時間環化反応させた。

次いで、メタンスルホン酸 0.2g (2mmol) 及びエタノール 50ml を加えて常圧下で反応液を 64℃ まで加熱し、副生するギ酸エチルを留去しながら加水分解を行った。更に、この操作を繰り返した後、反応液をガスクロマトグラフィーにて分析 (内部標準法) したところ、テトラヒドロピラン-4-オールが 13.1g 生成していた (3-ブテン-1-オール基準の反応収率: 92%)。

【0036】**実施例 6 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)**

攪拌装置、温度計及び Dean-Stark 装置を備えた内容積 1L のガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール 100g (1.39mol)、トリオキサン 50.0g (0.56mol) 及び 98 質量% ギ酸 500ml を加え、窒素雰囲気下、80℃ で 8 時間環化反応させた。反応終了後、減圧下で濃縮した後、減圧蒸留 (92~94℃、667Pa) し、無色液体として、純度 94.9% (ガスクロマトグラフィーによる面積百分率) のテトラヒドロピラニル-4-ホルネート 131.6g を得た (3-ブテン-1-オール基準の単離収率: 69%)。

テトラヒドロピラニル-4-ホルメートは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0037】

CI-MS(m/e); 131(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)); 1.67~1.78(2H, m)、1.91~2.00(2H, m)、3.52~3.60(2H, m)、3.90~3.97(2H, m)、5.06~5.14(1H, m)、8.60(1H, s)

【0038】

実施例7 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)

攪拌装置及び温度計及びを備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール1.00g(13.9mmol)、92質量%パラホルムアルデヒド0.54g(16.7mmol)及び98質量%ギ酸5mlを加え、窒素雰囲気下、80℃で4時間環化反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートが1.77g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率:98%)。

【0039】

実施例8 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)

攪拌装置及び温度計及びを備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール1.00g(13.9mmol)、トリオキサン0.50g(5.6mmol)及び98質量%ギ酸5mlを加え、窒素雰囲気下、80℃で4時間環化反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートが1.81g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率:100%)。

【0040】

実施例9 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)

攪拌装置及び温度計及びを備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール1.00g(13.9mmol)、37質量%ホルマリン水溶液1.35g(16.7mmol)及び98質量%ギ酸5mlを加え、窒素雰囲気下、55℃で8時間環化反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートが1.10g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率:61%)。

【0041】

実施例 10 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)

攪拌装置及び温度計及びを備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール1.00g(13.9mmol)、トリオキサン0.50g(5.6mmol)及び98質量%ギ酸5mlを加え、窒素雰囲気下、120℃で8時間環化反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートが1.47g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率: 81%)。

【0042】**実施例 11 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)**

攪拌装置及び温度計及びを備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール10.0g(139mmol)、トリオキサン5.0g(56mmol)及び98質量%ギ酸50mlを加え、窒素雰囲気下、80℃で4時間環化反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートが18.1g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率: 100%)。

【0043】**実施例 12 (テトラヒドロピラニル-4-ホルメートの合成)**

攪拌装置及び温度計及びを備えた内容積25mlのガラス製フラスコに、3-ブテン-1-オール2.0g(28mmol)、トリオキサン1.0g(11mmol)、98質量%ギ酸6ml及びトルエン6mlを加え、窒素雰囲気下、80℃で8時間環化反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析(内部標準法)したところ、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートが2.9g生成していた(3-ブテン-1-オール基準の反応収率: 81%)。

【0044】**【発明の効果】**

本発明により、複雑な後処理を必要とせず、高収率でテトラヒドロピラニル-4-オールを製造出来る、工業的に好適なテトラヒドロピラニル-4-オールの製法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

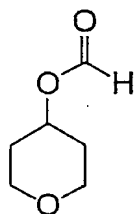
【要約】

【課題】 本発明は、繁雑な後処理を必要とせず、高収率でテトラヒドロピラン-4-オールを製造出来る、工業的に好適なテトラヒドロピラン-4-オールの製法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、

(A) 3-ブテン-1-オール、ホルムアルデヒド誘導体及びギ酸を反応させて、式
(1)

【化1】

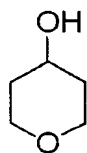


(1)

で示されるテトラヒドロピラニル-4-ホルメートとする環化反応工程、

(B) 次いで、テトラヒドロピラニル-4-ホルメートを加溶媒分解して式 (2)

【化2】



(2)

で示されるテトラヒドロピラン-4-オールとする加溶媒分解工程、

を含んでなることを特徴とする、テトラヒドロピラン-4-オールの製法及びその
中間体並びにその製法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-168442
受付番号	50200838108
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 6月11日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 6月10日

次頁無

特願 2002-168442

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日 1990年 8月28日
 [変更理由] 新規登録
 住 所 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
 氏 名 宇部興産株式会社

2. 変更年月日 2001年 1月 4日
 [変更理由] 住所変更
 住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96
 氏 名 宇部興産株式会社